Result

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNÉE 1972

1972

N° 106

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Achour RADJI

né le 8 Juin 1938 en Algérie

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 1972

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME D'ARGONZ-DEL-CASTILLO AMÉNORRHÉE – GALATORRHÉE NON PUERPÉRALES

Président : M. le Professeur BRICAIRE

Faculté de Médecine Saint-Antoine - PARIS

Dossier n° 954I L — Année I97I

THESE

pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat)

par RADJI Achour, né le 8 juin I938 à Fort-National
(Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le :

Contribution à l'étude du syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO
(Aménorrhée - Galactorrhée non puerpérales)

Président : Mr. le Professeur BRICAIRE

52 rue du Château
92 Boulogne Billancourt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur BRICAIRE
qui m'a fait l'honneur de présider
cette Thèse

A la mémoire de ma Mère
A mon Père
A ma Femme
A Catherine, Nathalie et Alain
A mes beaux Parents
A mes frères et soeurs
A mon beau Frère
A mes Amis

Aux Docteurs ROUGE
PAGNIEZ
STILHART
RAZAFINDRAMBOA

Qui m'ont ouvert leur service

A Monsieur le Directeur de l'Hôpital

A Monsieur l'Econome

A Mesdames les Secrétaires qui ont eu la gentillesse de m'aider

I. Introduction .

L'association d'une aménorrhée secondaire et d'une galactorrhée, en dehors de tout accouchement, réalise un syndrome décrit depuis plusieurs décennies déjà, mais qui n'a vraiment pris une autonomie qu'à partir de 1953 avec les descriptions de ARGONZ et DEL CASTILLO. Au cours de ces vingt dernières années, les observations se sont multipliées, qui ont fait apparaitre la pluralité des circonstances étiologiques dans lesquelles ce "syndrome d'ARGONZ et DEL CASTILLO" est susceptible d'être réalisé. A côté de rares formes sans causes décelables, et méritant le nom d'essentielles, d'idiopathiques, il est possible d'établir des formes psychogènes, des formes iatrogènes, des formes tumorales surtout, concernant un adénome hypophysaire.

Mais quelque soit l'origine déclenchante du syndrome, un mécanisme hypophysaire, ou plus exactement hypothalamo-hypophysaire, parait toujours en cause. Si bien qu'à l'intérêt pratique de cette affection, dont il faut établir le diagnostic étiologique afin de prendre des décisions thérapeutiques correspondantes, s'ajoute un intérêt dogmatique au moins égal, qui met en cause toute la physiologie normale et pathologique et de la lactation, et de la menstruation.

Le syndrome aménorrhée-galactorrhée parait ces derniers temps être plus fréquemment observé, parce qu'il peut être déclenché par un mécanisme iatrogène, plus particulièrement au cours de l'administration prolongée de psychotropes. De telles observations sont précieuses pour les données qu'elles fournissent sur la physiopathogénie centrale du syndrome, sur l'orientation à donner à l'examen d'une malade présentant ces deux symptômes associés, sur le choix des mesures thérapeutiques à adopter.

Actuellement, le syndrome de ARGONZ-DEL CASTILLO, parfois aussi appelé syndrome de FORBES-ALBRIGHT, est défini comme suit :
syndrome survenant chez une femme jeune, en dehors de circonstances obstétricales, caractérisé par l'association d'une aménorrhée et d'une galactorrhée, et souvent lié à un adénome éosinophile de l'hypophyse. Il est voisin mais non identique au syndrome de CHIARI FROMMEL, qui survient <u>après un accouchement</u> ; il est caractérisé également par une galactorrhée persistante, une aménorrhée, mais une atrophie utéro-ovarienne et une faible sécrétion d'hormone folliculo-stimulante ; lui aussi est lié, mais cette fois constamment, à un adénome chromophobe de l'hypophyse.

Il existe donc <u>des</u> - et non pas <u>un</u> - syndromes aménorrhée-galactorrhée. LINQUETTE et collaborateurs, aux Journées Endocrinologiques de la Pitié, en juin 1964, parlant de quatorze observations personnelles récentes, ont pu distinguer les différentes circonstances étiologiques d'apparition du

syndrome avec sans doute des explications physiopathologiques applicables à chaque cas :

le syndrome aménorrhée-galactorrhée des acromégales : il est en rapport avec les similitudes de propriétés biochimiques qui existent entre la prolactine et la somatotrophine ;

le syndrome aménorrhée-galactorrhée apparaissant au cours d'adénomes dit chromophobes : il relève selon toute vraisemblance d'une hyperplasie de cellules n, cellules à prolactine ;

le syndrome aménorrhée-galactorrhée du post-partum, dit CHIARI FROMMEL : il n'est que la prolongation anormale, pathologique, de l'état hypophysaire de fin de grossesse, sous l'influence de facteurs hypothalamiques ;

le syndrome aménorrhée-galactorrhée observé au cours des craniopharyngiomes : il est dû à la suppression de l'influence inhibitrice que l'hypothalamus exerce normalement sur la sécrétion de prolactine ;

le syndrome aménorrhée-galactorrhée d'origine émotionnelle : lui aussi peut s'expliquer par une action suppressive de l'inhibition hypothalamique ;

le syndrome aménorrhée-galactorrhée dit idiopathique, parce qu'aucune cause décelable ne l'explique. C'est la forme la plus rare, que LINQUETTE n'a observé que deux fois sur quatorze cas.

Pour notre part, nous étudierons, réunis sous le terme de syndrome d'ARGONZ- DEL CASTILLO, les syndromes aménorrhée-galactorrhée soit idiopathiques, soit psychogènes, soit iatrogènes, soit tumoraux. Pour faire de ce syndrome étiologiquement disparate, mais dont l'unité anatomoclinique et physiopathogé-

nique est somme toute satisfaisante, nous avons établi le plan de travail que voici :

- tout d'abord, un Historique, qui à vrai dire ne remonte guère qu'à deux décennies, montrera comment l'observation clinique, l'expérimentation, les acquisitions biochimiques hormonales, ont abouti à la conception actuelle des faits concrets recueillis ;
- nous décrirons alors l'aspect clinique du syndrome ;
- nous en verrons les diverses circonstances étiologiques ;
- ce qui permettra de discuter du mécanisme physiopathogénique en cause ;
- puis d'envisager les mesures thérapeutiques susceptibles d'être efficaces, l'échec de l'hormonothérapie étant reconnu de tous les auteurs. L'ablation chirurgicale d'un adénome hypophysaire, lorsqu'il existe, le freinage hypothalamo-hypophysaire par l'irradiation, par la centrophenoxine, et naturellement l'arrêt du traitement médicamenteux responsable, tels sont les moyens auxquels il faut recourir ; mais leur choix présuppose une détermination étiologique du syndrome observé, cela pour chaque malade. C'est donc sur ce plan là que l'on doit s'attendre à trouver les principales difficultés.

II. Historique .

On connait depuis I928 et les travaux de STRICKER et GRUETER le rôle de l'hypophyse dans le mécanisme physiologique normal de la lactation : par son rôle folliculo et lutéo-stimulant, l'anté-hypophyse agit indirectement, mais par ailleurs aussi directement sur la glande mammaire. On put ainsi identifier la prolactine et connaitre son mode d'action.
Sur le plan clinique, dès I932, AHUMADA et DEL CASTILLO avaient décrit des cas d'aménorrhée-galactorrhée en dehors du post-partum. Mais il fallut attendre quelque vingt années pour que se dégage mieux un syndrome que FORBES, HEINEMAN, GRISWALD et ALBRIGHT précisaient en I95I seulement. Il s'agissait d'un état pathologique disctinct de l'acromégalie, et caractérisé par une lactation spontanée, par une suppression totale des règles, et par une chute de l'excrétion d'hormone folliculo-stimuline.

L'origine centrale de certaines aménorrhées était mise en évidence en I952 par BRET et SENEZE : chez leurs malades aménorrhéiques, ces auteurs constataient des anomalies de l'aspect radiologique de la selle turcique, donc de l'hypophyse.

En janvier I953, DEL CASTILLO, cette fois en collaboration

avec ARGONZ, pouvait vraiment rendre plus précis le tableau du syndrome qui devait porter leur nom :

- insuffisance oestrogénique,
- galactorrhée,
- baisse du taux des gonadotrophines urinaires.

Quelques mois plus tard, toujours en 1953 par conséquent, KLOTZ, AVRIL et ROGE insistaient sur l'importance d'un nouveau syndrome hypophysaire récemment individualisé, et caractérisé par :

- une aménorrhée,
- une galactorrhée,
- un taux des abaissés des gonadostimulines urinaires.

L'année suivante, J. DECOURT, J.P. MICHARD et J. LOUCHART réunissaient dans une même étude, mais pour les classer, ce qu'ils appelaient "les aménorrhées hypothalamiques" avec une certaine unité physiopathogénique, mais une diversité étiologique. Cette même année 1954 parut une étude de A.P. FORBES qui cette fois mettait les choses bien au point ; il s'agissait d'un syndrome caractérisé par une galactorrhée, une aménorrhée, un taux urinaire bas en FSH, syndrome différent de celui de l'acromégalie, et aussi de la lactation normale. J. THOYER ROZAT et J. DOUMIC, en 1955, décrivaient deux cas d'aménorrhée hypothalamique prolongée, et obtenaient leur guérison par l'A.C.T.H. La même année, et sans doute pour la première fois, une galactorrhée survenait au cours d'un traitement psychopharmacologique, par Largactil, chez un malade de WINNIK et TENNEBAUM. LANGERON en 1956 publiait quatre

observations personnelles de galactorrhée de formes étiologiques diverses. On doit à A.J. BRET et à J. SENEZE (1956) une belle étude sur la physiologie de la lactation et sur son mécanisme de déclenchement ; nous aurons à nous y reporter, car les faits normaux rendent souvent compte des faits pathologiques en leur donnant tout leur sens.

A nouveau les neuroleptiques sont mis en cause, mais plusieurs cas de gynécomastie sont signalés chez des malades de sexe masculin traités par la réserpine, dont J. DURLACH montre l'action mammotrope.

En 1958, nous devons à Monsieur le Professeur BRICAIRE et par deux fois une importante contribution à la question : une observation d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée, qui était provoqué par un adénome chromophobe de l'hypophyse, cela en collaboration avec L. MOREAU, B. ELISSADE et J. M. BOUVIER ; la même observation mais cette fois vue sous l'angle neurochirurgical, en collaboration avec R. HOUDART et L. MOREAU.

En 1960, P. UHRY, A. COHEN et R. BENHAMOU apportent un nouvel exemple de syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO, aménorrhée et galactorrhée, mais compliqué d'un diabète faisant poser la question d'une origine émotive possible.

Ce sont à nouveau les formes iatrogènes du syndrome qui sont étudiées, cette fois par O. PY et P. MATHIEU, qui montrent la possibilité de voir apparaître une sécrétion lactée non obstétricale et des troubles du cycle menstruel chez des femmes soumises à des traitements neuroleptiques. Cette même année 1960, KLOTZ, H. CHIMENES et DROSDOWSKY étudient le

syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO, ou FORBES-ALBRIGHT, faisant apparaitre une galactorrhée et une aménorrhée en dehors de tout accouchement. GILBERT DREYFUS et ZARA avec leurs collaborateurs, apportent un cas associant un syndrome aménorrhée-galactorrhée et un diabète sucré, expliqués par la présence d'une tumeur hypophysaire. Ils en discutent les rapports avec le syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO sans lui donner nettement ce diagnostic. LINQUETTE et collaborateurs publient une série de travaux sur la question, apportent en I96I trois observations de tumeur hypophysaire avec syndrome aménorrhée-galactorrhée ; en I965, ces auteurs montrent la possibilité de voir apparaitre un syndrome aménorrhée-galactorrhée chez des sujets porteurs de lésions sus-hypophysaires ; en I967, ils décrivent chez une jeune fille un adénome à prolactine avec notion d'hérédité. C'est un cranio-pharyngiome qui était à l'origine du syndrome chez la malade observée par GUINET et collaborateurs en I96I. DOWLING, la même année, fait une étude des galactorrhées non puerpérales ; CHAPPAZ et BERTRAND reprennent la question en I963. P. LAMBUSIER, utilisant la centrophenoxine dans le traitement de différents syndromes hypothalamo-hypophysaires, citent parmi les indications de ce produit le syndrome qui nous occupe ici. (I964). Une sécrétion lactée anormale a été provoquée chez la malade de KLEIN, SEGAL et WARNER, par l'imipramine. GUERIN réussit à obtenir la guérison d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée par la télécobalthérapie diencéphalo-hypophysaire. Toujours en I964, GILBERT DREYFUS et SEBAOUN apportent leur contribution au syndrome aménorrhée-

galactorrhée (I964 toujours).

CANFIELD et BATES parlent de galactorrhée non puerpérale, M. LAMOTTE, HOUDART, PASTEELS, PERRAULT, CAUCHE et SEGRESTAA à propos d'une observation d'adénome hypophysaire prolactinique, font une belle mise au point du problème en I966.

Nouvelle étiologie médicamenteuse possible de galactorrhée, les hormones contraceptives ; SCHACHNER en I966, apporte une observation, GREGG en cite d'autres la même année, ROSEN et GAHRES l'année suivante. C'est également cette étiologie qui est invoquée dans trois cas familiaux, trois soeurs, observés par J. A. WIDER et G. T. ROSS en I969 ; FRIEDMAN et GOLDFIEN en I969 également, rapportent des cas d'aménorrhée-galactorrhée après usage de "la pilule".
Chez la malade de SUDRE, GIRAUD et GIL, le tableau est complexe, aménorrhée-galactorrhée, mais aussi syndrome polyurodipsique, auxquels les auteurs donnent une origine fonctionnelle probable. NYIRJESY apporte un cas de galactorrhée isolée, sans aménorrhée. Enfin, les trois articles publiés en I970 se réfèrent tous à une origine médicamenteuse du syndrome le sulpiride, responsable d'aménorrhée-galactorrhée chez une malade de NETTER, CAHEN, et collaborateurs, et chez une autre malade d'H. CHIMENES ; la spironolactone entrainant une aménorrhée dans le cas de LEVITT. Ces travaux sont donc suffisamment nombreux pour permettre une synthèse d'ensemble, que nous abordons maintenant, d'abord sous l'angle de la clinique.

III. Clinique .

Toutes les observations de syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO sont assez voisines les unes des autres ; toutefois des variantes apparaissent avec les circonstances étiologiques qui sont, elles, diverses.

On peut cependant dire qu'il s'agit essentiellement d'une triade symptomatique concernant l'aménorrhée, la galactorrhée et une baisse de l'excrétion urinaire de FSH. L'affection frappe toujours des femmes jeunes, en période d'activité génitale, ayant eu une puberté normale. Dans la plupart des cas il n'y a pas eu de grossesses antérieures. Pourtant dans certaines observations, il s'agit de pluripares. Mais aucune relation n'existe entre la dernière grossesse et la constitution du syndrome : ce qui diffère de ce que l'on observe dans le syndrome de CHIARI-FROMMEL, qui survient dans le post-partum et en est en quelque sorte une prolongation, une persistance anormales.

L'aménorrhée. On ne peut parler d'aménorrhée d'installation brutale, car il se produit d'abord une période généralement assez prolongée au cours de laquelle les menstruations surviennent irrégulièrement, anormalement espacées, pour finir par cesser

totalement. Mais en s'installant définitivement, l'aménorrhée ne prend nullement l'allure d'un syndrome ménopausique. On ne constate jamais de perturbations circulatoires et vasomotrices de type "bouffées de chaleur". Les organes génitaux sont habituellement normaux. Toutefois, chez une malade de LINQUETTE, il existait une discrète atrophie vulvaire et utérine ; et dans l'observation de M. LAMOTTE et collaborateurs, on a constaté d'abord une hypoplasie utérine. Les examens hystérographiques avaient révélé une très importante atrophie de la trompe droite, qui ne s'injectait pas. Cette malade avait, en outre, été opérée antérieurement pour une évolution sclérokystique des ovaires.

Dans tous les cas publiés, les dosages hormonaux, les frottis vaginaux, les biopsies d'endomètre, concordent pour montrer qu'il s'agit presque toujours d'aménorrhée hypo-oestrogénique. Sur le plan biologique, il est constant de trouver une baisse de l'excrétion urinaire d'hormone hypophysaire folliculo-stimulante, atteignant des chiffres inférieurs à 6 U.S. par 24 heures. Un fait curieux réside dans la persistance, après castration, de cet abaissement de FSH, ce qui est très caractéristique le l'aménorrhée du syndrome que nous étudions ici. Parfois cependant, très exceptionnellement, comme un cas de H. BRICAIRE, dans un cas de GILBERT DREYFUS et dans un cas de LINQUETTE, les taux de FSH urinaires ont été trouvés normaux.

La galactorrhée. La galactorrhée n'apparait pas toujours au même moment au cours de l'évolution du syndrome. Toutefois elle se produit plus ou moins tôt ou plus ou moins tard, mais toujours pendant la période d'irrégularités menstruelles. Nous considérerons comme exceptionnelle l'observation princeps de ARGONZ et DEL CASTILLO (1953) dans laquelle la galactorrhée avait précédé l'aménorrhée de douze ans. La sécrétion lactée est toujours bilatérale, mais avec prédominance d'un côté. Elle présente une importance variable au cours de l'évolution. Souvent elle reste très modérée, sans entrainer de gêne chez la malade qui, spontanément, ne la signalera pas. Il faut donc poser des questions précises dans ce sens, et procéder à un examen mammaire, avec pression systématique des glandes : la sécrétion apparait alors au mamelon. Lorsque la galactorrhée demeure discrète, les seins demeurent normaux ; ils vont au contraire devenir volumineux, turgescents, avec un aspect de sein de lactation, si la sécrétion est abondante.

H. BRICAIRE, POUJOL, ont procédé au dosage biologique de l'activité prolactinique du plasma et l'ont trouvée très élevée. LAMOTTE a lui aussi confirmé cette notion, l'activité lactogénique étant chez ces malades supérieure à celle de la lactation physiologique. L'activité prolactinique provient de l'hormone LTH. Si cependant la galactorrhée reste inférieure à ce qu'elle est chez une femme qui vient d'accoucher, c'est que la glande mammaire, non préalablement préparée par la grossesse répond plus faiblement à la stimulation hormonale, que

chez une parturiante.

On peut se demander si ce syndrome s'inscrit dans un tableau de perturbations endocriniennes plus généralisées, puisque l'origine du trouble est nettement hypophysaire. Les autres glandes pourraient s'en ressentir. En fait, on ne trouve pas les stigmates cliniques des grands syndromes hypophysaires, le pan-hypopituitarisme, l'acromégalie.

Pour ce qui est de la thyroïde dependant, la fixation d'iode radio-actif a été trouvée parfois abaissée.

Pour ce qui est des surrénales, il n'est pas rare que l'excrétion urinaire des I7-cétostéroïdes et des I7-hydroxycorticoïdes soit trouvée à la limite supérieure de la normale. Chez quelques malades, on constate un léger virilisme pilaire avec acné. L'obésité est inconstante, modérée, et lorsqu'elle existe, elle a été attribuée à une souffrance hypothalamique.

Les perturbations métaboliques sont rares. Mais un diabète léger a été trouvé chez une malade de GILBERT DREYFUS et chez une malade de UHRY. Dans les autresccas la glycorégulation est demeurée normale. PUTELAT, puis récemment SUDRE et GIRAUD ont signalé un syndrome de polyurodipsie par défaillance isolée des osmorécepteurs. Dans ce dernier cas, la recherche d'une tumeur hypophysaire ou juxta-hypophysaire est demeurée négative. SUDRE pense qu'il s'agit là d'une probable étiologie fonctionnelle psychosomatique.

Les signes tumoraux. Dans de nombreux cas, les explorations biologiques, radiologiques et chirurgicales font découvrir une tumeur hypophysaire, à type d'adénome chromophobe. L'apparition de ces

manifestations tumorales se situe de façon variable dans le temps, peu après la galactorrhée, ou très loin après elle - onze ans dans l'observation de LAMOTTE. Le tableau tumoral est celui de l'adénome chromcphobe des pan-hypopituitarismes, et il est dominé par des signes visuels qui obligent à intervenir. BRET et SENEZE ont bien décrit les altérations radiologiques de la selle turcique ou du crâne dans certaines aménorrhées.

Les cas opérés sont actuellement suffisamment nombreux pour que l'on puisse admettre la fréquence de l'adénome chromophobe responsable, comme le montre l'examen histologique des pièces. En réalité, de tels adénomes sont constitués par des cellules dégranulées. L'adénome n-hypophysaire, muet sur le plan endocrinien chez l'homme, réalise chez la femme une variété d'hyperpituitarisme très définie cliniquement et biologiquement. Mais les caractères histologiques de la cellule adénomateuse prolactino-sécrétante semblent trop différents de ceux de la cellule n normale, pour qu'on puisse porter un diagnostic anatomopathologique de tumeur à cellules n.

Même en microscopie électronique, il est difficile, voire impossible, de faire une caractérisation sécrétoire des cellules adénomateuses. On peut se demander pourquoi ces tumeurs excrétent leur charge hormonale avec une telle vigueur qu'aucun grain n'est retrouvé dans le cytoplasme, alors que le stimulus libérateur spécifique, à savoir la succion du mamelon, est absent. S'agit-il d'une indépendance du tissu néoformé vis-à-vis des régulations physiologiques, ou de caractères tinctoriaux

propre à la cellule adénomateuse. Il faut déplorer dans ce présent cas que nous ne disposons d'aucune réaction histo-chimique spécifique de la prolactine, puisque même la coloration de HERLANT n'est que signalétique (M. LAMOTTE).

Il est enfin curieux de constater que même l'intervention n'est pas toujours en mesure de faire stopper la galactorrhée, qui persiste pratiquement toujours, mais en faible volume. Une activité prolactinique continue à être constatée dans le plasma, alors même que l'exérèse de l'adénome a été très complète. Il est difficile de réussir l'ablation totale du tissu adéno-hypophysaire, et un reliquat est fréquemment laissé, surtout sous le rebord clinoïdien. Après hypophysectomie, l'aménorrhée persiste elle aussi, sans indiquer d'ailleurs qu'il y a eu destruction totale des cellules sécrétant FSH et ICSH. Une malade de LINQUETTE a pu devenir enceinte après que le cycle menstruel ait été artificiellement rétabli. Il faut enfin savoir, pour le pronostic du syndrome, que l'intervention peut être suivie de récidives obligeant à réopérer.

Il ne s'agit cependant que d'un syndrome, qui connait des variantes cliniques selon les conditions dans lesquelles il est apparu. C'est ainsi que si le syndrome se constitue chez une malade très jeune, avant la puberté, les règles n'apparaissent pas. On constate alors une aménorrhée primaire qui, si elle s'accompagne d'une sécrétion lactée, même minime, doit faire penser à un adénome êta-hypophysaire, et le fera rechercher.

Seconde éventualité, le syndrome fait suite à un accouchement. Il s'agit alors d'un syndrome de CHIARI-FROMMEL, constitué par l'absence de retour de couches, alors que la sécrétion lactée persiste même après le sevrage, quelqu'en ait été le moment. Selon les cas rapportés d'une part par LINQUETTE, d'autre part par PUTELAT et collaborateurs, c'est souvent au cours du post-partum que va se révéler l'adénome éta-hypophysaire, sous la forme d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée.

Mais les éléments du syndrome peuvent ne pas apparaitre simultanément. Il existe en effet des cas dans lesquels la galactorrhée, intarissable, a fait suite à une première grossesse. Puis secondairement à une deuxième grossesse, s'installe l'aménorrhée, définitive, complétant le tableau clinique, et évoquant alors l'adénome éta-hypophysaire.

Dans d'autres cas, inversement, c'est l'aménorrhée qui apparait la première après l'accouchement, sous forme d'absence de retour de couches, et ensuite cessation définitive des règles. Quant au second symptôme, la galactorrhée, elle n'est survenue que plusieurs années plus tard.

La plupart des cas de syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO relèvent d'un adénome eta-hypophysaire, réalisant chez la femme un hyperpituitarisme bien particulier, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique. Mais le fait curieux est que d'autres étiologies sont possibles, comme nous le verrons plus loin.

Pour terminer cet exposé clinique de l'affection, nous

voudrions citer la possibilité, à vrai dire exceptionnelle, de formes familiales de la maladie.

LINQUETTE et collaborateurs ont publié en I967 l'observation d'une jeune fille porteuse d'adénome à prolactine, et dont la mère présentait le syndrome aménorrhée-galactorrhée, provoqué par un adénome hypophysaire.

L'observation de WIDER, MARSHALL et ROSS (I969) illustre à la fois une curieuse étiologie d'une galactorrhée avec oligo-ovulation par prise de contraceptifs per os, et la possibilité de voir apparaitre le syndrome chez trois soeurs. Selon les auteurs, c'est là le premier exemple d'une galactorrhée non puerpérale survenue chez trois soeurs, ce qui met en cause un probable facteur familial. Nous reviendrons sur cette observation lors de l'étude de l'étiologie du syndrome.

IV. Etiologie .

Nous n'avons ici en vue que le syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO, c'est-à-dire l'association aménorrhée-galactorrhée en dehors de tout accouchement. De rares cas peuvent être considétés comme des formes "spontanées", idiopathiques, lorsqu'aucune cause décelable, tumorale, psychogène, iatrogène, n'a pu être décelée, ce qui ne veut pas dire qu'elle n'existe pas. Selon M. LAMOTTE, tout syndrome aménorrhée-galactorrhée en dehors des circonstances physiologiques du post-partum doit faire rechercher avant tout un adénome êta-hypophysaire, et bien que ce ne soit pas là l'unique cause, certaines formes apparemment idiopathiques sont peut-être dûes à un adénome trop petit pour provoquer des signes visuels ou radiologiques.

Une origine psychogène a parfois été évoquée, par CHAPPAZ, par KLOTZ et CHIMENES, par LINQUETTE, par UHRY et COHEN. On sait que les troubles psycho-affectifs peuvent retentir sur l'hypothalamus. UHRY, dont la malade présentait en outre un diabète, parle d'origine émotive possible. Mais surtout nous allons voir que le syndrome peut survenir au cours de traitement par les psychotropes, avec la double influence d'un état antérieur déjà perturbé sur le plan mental, puisque

nécessitent une cure, et du traitement qui par lui-même exercera une action centrale sur le malade.

Formes iatrogènes : Les syndromes d'ARGONZ-DEL CASTILLO provoqués par des traitements médicamenteux relèvent surtout de la réserpine, de l'imipramine, de la chlorpromazine, de la supiride ; puis, dans un autre ordre d'idées, des contraceptifs hormonaux. On sait que les psychotropes exercent une action pharmacodynamique au niveau de l'hypothalamus. Expérimentalement, chez l'animal, on a constaté avec l'administration de réserpine, de chlorpromazine, des modifications de la sécrétion hormonale hypophysaire, avec stimulation de la lutéotrophine, avec dépression des gonadostimulines, de la folliculostimuline et de l' hormone lutéinisante.

En clinique humaine, des observations prouvent que des effets analogues se produisent parfois, allant, à l'extrême, jusqu'à la réalisation du syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO.

O. PY et P. MATHIEU, dès I960, attiraient l'attention sur la galactorrhée et les troubles du cycle menstruel susceptibles de venir compliquer un traitement neuroleptique. Avant eux, en I955, WINNIK et TENNENBAUM observaient une galactorrhée peu abondante, de l'ordre de I0-I5 cc d'un lait d'aspect normal chez 2I malades âgées de I8 à 45 ans. DESHAIE, DURLACH, FOUKS, montraient de leur côté que la galactorrhée est un phénomène fréquemment observé au cours des traitements réserpiniques. En même temps, des troubles du cycle menstruel se produisaient dans ces mêmes circonstances étiologiques, et parallèlement à la galactorrhée.

PY et MATHIEU ont entrepris une recherche systématique de ces manifestations chez I96 malades entre I5 et 74 ans ; pour l'ensemble des femmes soumises à un traitement neuroleptique, la galactorrhée a été constatée, souvent assez minime pour ne pouvoir être diagnostiquée qu'au tire-lait, dans 5I % des cas dont 63 % des femmes avart la ménopause et 34 % des femmes après la ménopause. La galactorrhée iatrogène survient donc plus facilement chez des femmes en période d'activité génitale. Pour la nature du médicament responsable, la chlorpromazine, les autres neuroleptiques dérivés de la phénothiazine, peuvent entrainer des perturbations génito-mammaires. Chez les malades traitées par les dérivés du groupe chlorpromazine-lévomépromazine, la fréquence de la galactorrhée a été de 45 % chez les non ménopausés, la chlorpromazine étant moins galactogène que la lévomépromazine. Pour l'ensemble des malades avant la ménopause, et traitées par des phénothiazines à chaine longue en IO porteuse d'un noyau hétérocyclique (groupe de la prochlorpémazine), la fréquence de la galactorrhée s'élève à 86 %, le 67IO RP étant plus actif que la prochlorpémazine. On peut classer comme suit par ordre d'activité galactogène croissante les quatre neuroleptiques suivants : chlorpromazine, lévomépromazine, prochlorpémazine, 67IO RP.

Les troubles du cycle chez ces malades psychiatriques ne recevant pas de neuroleptiques existent dans 35 % des cas, sous forme de dysménorrhée ou d'aménorrhée. Mais chez les malades traitées, sans galactorrhée, les troubles du cycle sont plus fréquents : 4I % ; leur fréquence atteint 62 %

lorsqu'elle est calculée chez des malades psychiatriques traitées par neuroleptiques et présentant une galactorrhée ; ce qui montre bien la fréquence de l'association de deux ordres de troubles, et justifie l'individualisation du syndrome galactorrhée, troubles du cycle menstruel secondaire à la thérapeutique neuroleptique. En ce qui concerne la posologie, elle ne parait pas directement liée à l'apparition de la galactorrhée, observée parfois à des doses aussi faibles que 50 mg de lévomépromazine. La durée du traitement parait davantage en cause, la sécrétion mammaire ne survenant jamais avant trois semaines, et plus souvent après plusieurs mois. De plus la galactorrhée peut persister très longtemps, elle ne disparait pas spontanément, et seule l'interruption de la thérapeutique finit par la faire cesser. La galactorrhée réduite à l'état de sérosité a été dans la série de PY & MATHIEU unilatérale dans 8 cas et bilatérale dans deux cas ; peu abondante la galactorrhée était I6 fois unilatérale et I7 fois bilatérale ; abondante, elle a été bilatérale dans 30 cas, et unilatérale dans un cas seulement. On relève la relative fréquence d'un syndrome extrapyramidal chez ces malades psychiatriques traitées par neuroleptiques et présentant une galactorrhée.

L'imipramine a pu être responsable d'une galactorrhée chez une malade de KLEIN, SEGAL et WARNER (I964), âgée de 24 ans. La sécrétion mammaire disparut après arrêt du traitement puis réapparut à sa reprise. Les dosages de la sérotonine et des gonadotrophines sériques ont permis de penser à un mécanisme physiopathologique proche de celui qui est mis en jeu par

la réserpine : suppression de l'inhibition qu'exerce normalement l'hypothalamus sur la sécrétion de prolactine par l'hypophyse.

DURLACH en 1957 signalait l'action mammotrope de la réserpine, et apportait une observation de femme de 32 ans traitée pour une maigreur excessive, de type neurogène et hyposténique, par la réserpine : doses initiales progressivement croissantes, 0,75 mg en trois prises journalières préprandiales avec des résultats remarquables. Les doses sont alors doublées à 1,50 mg avec six fois 50 mg d'isoniazide. On constate au cours de la cure une tension des seins, et une insuffisance du rapport oestrogènes/androgènes plus lutéoïdes. Survient alors une sécrétion mammaire, peu abondante, mais persistant même lors d'une période sans traitement réserpinique. Un bilan hormonal montre une nette hyperlutéinie, une petite hyperandrogénie avec un taux folliculinique normal et toujours la baisse du rapport $\frac{\text{oestrogènes}}{\text{androgènes-lutéoïdes}}$

D'après les auteurs qui ont étudié la question, la galactorrhée apparait avec 5 mg quotidiens de réserpine, mais avec une très grande fréquence en milieu psychiatrique où les doses utilisées sont très élevées. Etant donné l'action indirecte du neuroleptique sur le récepteur mammaire par l'intermédiaire du système endocrinien, avec en particulier, une baisse du rapport oestrogènes-androgènes par augmentation du dénominateur, il n'est pas surprenant, nous y reviendrons, que des perturbations du cycle menstruel interviennent également, pouvant aller jusqu'à l'aménorrhée.

Un nouveau médicament psychotrope, le sulpiride, un o-anisamide substitué a été rendu responsable de galactorrhée chez I2 malades traitées par A. NETTER, G. CAHEN et collaborateurs. La sécrétion mammaire apparait rapidement, huit à trente jours après le début du traitement ; elle est souvent très abondante, accompagnée d'une congestion mammaire très intense et dans quatre cas, l'aménorrhée lui était associée. Les doses susceptibles de créer le syndrome sont très variables, certaines femmes particulièrement sensibles au médicament le voient apparaitre à la dose de 50 mg par jour. La fréquence parait nettement dépendre de la posologie. A 600 mg/par jour, comme c'est le cas dans les traitements psychiatriques, la galactorrhée apparait dans IO % des cas traités. Avec ou sans aménorrhée, cette galactorrhée peut être assimilée à ce que l'on observe au cours de cures de réserpine, de chlorpromazine et de médicaments apparentés. Il s'agit semble-t-il essentiellement d'une inhibition du "Prolactin inhibiting factor" P.I.F, ce qui entraine le fonctionnement normal des centres F.S.H.R.F, et L.H.R.F. H. CHIMENES a lui aussi observé plusieurs cas de syndrome aménorrhée-galactorrhée chez des femmes traitées par le sulpiride, et soupçonne à propos d'une observation, l'action possible du médicament sur l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien - alors que NETTER ne trouvait pas d'altérations fonctionnelles thyroïdiennes ni surrénaliennes. La malade de H. CHIMENES présentait une obésité neuropsychogénique jugulée par le seul régime ; mais on constate un goitre diffus, sans signe de dysthyroïdie. C'est alors qu'on apprend que la malade

est depuis deux mois traitée par son psychiatre par I50 mg de sulpiride par jour ; on ne constate ni aménorrhée ni galactorrhée. On procède à un examen isotopique qui montre une fixation de 28 % à la 24° heure, I8 % au 5° jour, une scintigraphie normale. La malade revue huit mois plus tard indique avoir eu une période d'aménorrhée-galactorrhée apparue un mois après les explorations thyroïdiennes, et disparue après que la dose de sulpiride ait été ramenée à 50 mg par jour. Le goitre a spontanément et totalement disparu. Aucune prédisposition à la pathologie thyroïdienne n'a été relevée chez cette malade, et l'on peut penser que par un effet de blocage, le produit a déclenché une hypersécrétion d'hormone thyréotrope entrainée avec la prolactine libérée, et responsable de l'apparition d'un goitre transitoire.

Des observations américaines semblent prouver qu'un emploi de contraceptifs oraux peut provoquer l'apparition soit d'une aménorrhée, soit d'une galactorrhée, soit également d'un syndrome associant ces deux manifestations : citons les noms de TAYLOR, WHITELAW, SHEARMAN, DODEK, HOROWITZ, SPELLACY, qui constatent des aménorrhées prolongées, SCHACHNER, ROSEN, qui décrivent des galactorrhées, FRIEDMAN et GOLDFIEN en I969, WIDER la même année, observant le syndrome complet. FRIEDMAN et GOLFIEN ont réuni 2I observations de femmes ayant en moyenne 24 ans et demi ; I7 étaient des nullipares et 5 avaient déjà des cycles irréguliers avant l'emploi des contraceptifs. Selon FRIEDMAN, la galactorrhée ne provient pas du traitement hormonal, mais appartient au syndrome aménorrhée-galactorrhée.

L'aménorrhée des contraceptifs a été assimilée au syndrome de CHIARI-FROMMEL qui apparait à la suite d'une grossesse.

Nous avons mentionné comme exemple d'une forme familiale du syndrome, l'observation de WIDER, MARSHALL et ROSS concernant trois soeurs qui au cours d'un traitement contraceptif ont présenté une association de galactorrhée et d'oligo-ovulation. Des explorations hypophysaires incitent à admettre qu'une hypophyse fonctionnellement normale a pu cependant donner des réponses excessives aux stimuli mis en oeuvre. Une galactorrhée non puerpérale n'exige pas, pour apparaitre, la présence d'un mécanisme ovulatoire particulier, et elle peut fort bien se produire indépendamment de l'aménorrhée. Chez deux des soeurs étudiées, des cycles ovulatoires normaux se sont produits malgré la persistance de la galactorrhée, avec grossesse au cours de laquelle la sécrétion mammaire s'est poursuivie dans un des cas ; chez la troisième patiente, la galactorrhée a persisté malgré le traitement par oestrogènes-progestérone, qui devrait avoir supprimé la production des gonadotrophines sériques et l'ovulation. Le contrôle hypothalamique de l'ovulation parait distinct du contrôle hypothalamique de la lactation. L'administration de clomiphene a provoqué chez ces trois soeurs la libération de FSH et de LH sériques analogue à celle qui se produit lors de la provocation de cycles ovulatoires par clomiphene chez des femmes sans ovulation mais sans galactorrhée. Il a été possible de stimuler l'ace hypothalamo-hypophysaire avec libération de gonadotrophines, sans modifier

la galactorrhée. Ainsi dans les trois cas de WIDER, et quelques autres observations, montrent que l'on peut observer simultanément une sécrétion lactée non puerpérale et une ovulation pratiquement normale, que l'on peut supprimer l'ovulation et vraisemblablement la sécrétion de gonadotrophines sans modifier la galactorrhée, et qu'enfin, la sécrétion de gonadotrophines avec ovulation peut être provoquée sans modifier la lactation. Tout se passe donc comme si le contrôle de l'ovulation était fonctionnellement indépendant du contrôle de la lactation.

Il nous faudra revenir sur ces points à propos de la physiopathogénie du syndrome.

Facteur tumoral : La présence d'un adénome hypophysaire est constatée dans un grand nombre de syndrome de ARGONZ-DEL-CASTILLO. Lorsque sa recherche biologique, clinique, radiologique, anatomopathologique per-opératoire, reste négative, il ne faut conclure à son absence qu'avec réserve, et continuer à surveiller la malade, car le développement de l'adénome risque d'avoir un retentissement nocif sur le chiasma optique et donc la vue. Les signes visuels ont pour extérioriser la tumeur autant de valeur que l'aspect radiologique.

L'étiologie tumorale est si fréquente que toute survenue d'un syndrome aménorrhée-galactorrhée chez une femme en dehors de l'accouchement doit faire rechercher immédiatement l'adénome êta-hypophysaire. Son développement intra-sellaire donne lieu à des signes ophtalmologiques et radiologiques identiques à ceux qui accompagnent l'adénome chromophobe. Ce n'est

d'ailleurs que récemment que la distinction a été faite entre adénome chromophobe et adénome formé de cellules êta anormales. C'est certainement à M. LAMOTTE, HOUDART et leurs collaborateurs que l'on doit la meilleure description de cet adénome hypophysaire prolactinique ayant entrainé un syndrome d'ARGONZ DEL CASTILLO. Leur malade, mal réglée depuis l'âge de I3 ans, présente à I6 ans une galactorrhée intermittente, à 20 ans une aménorrhée intermittente également, bientôt intriquée avec des épisodes de ménorragies. Mariage à 26 ans. Par la suite, on traite une salpingo-endométrite peut-être tuberculeuse, une nouvelle période d'aménorrhée se produit, puis on constate des masses ovariennes de développement rapide, ovarite sclérokystique qui est traitée par une ovariectomie bilatérale. Les suites opératoires sont marquées de la réapparition d'une galactorrhée abondante et persistante, et d'une baisse de l'acuité visuelle, avec céphalée. On porte le radio-diagnostic de tumeur intrasellaire. Le dosage de la prolactine sérique montre une activité lactogénique supérieure à celle d'une femme en période de lactation, et dûe à L.T.H. On procède à l'ablation chirurgicale de la tumeur. Les suites opératoires sont simples, toutefois la galactorrhée persistera un peu moins abondante, le champ visuel, le fond d'oeil ne sont pas modifiés. L'activité prolactinique du sérum, au quinzième jour post-opératoire, reste importante : 28,66 mm (en mm d'hypertrophie du jabot de pigeon) alors qu'avant l'intervention, elle était de 3I,83 mm et que le sérum de femme lactante donne en moyenne 27,83 mm.

L'observation de M. LAMOTTE et collaborateurs permet de se faire une idée précise de l'anatomopathologie d'un adénome êta-hypophysaire prolactinique :

L'examen microscopique ne permet pas de déceler de limites naturelles des fragments nodulaires ramenés, leurs dimensions variant entre un et quatre millimètres de diamètre.

L'aspect, identique, est monomorphe, aussi bien pour le groupement des cellules que pour la cytologie. Les cellules sont disposées parfois en amas informes, mais plus souvent en cordons pluristratifiés, d'aspect palissadique : ordonnance rappelant une disposition endocrinienne, et soulignée par un stroma conjonctif grêle, où une vascularisation fine et abondante est visible.

"Quelques rares cellules sont écrasées, fusiformes, avec un noyau condensé d'aspect quasi-pycnotique. Mais dans l'ensemble, les cellules sont cylindriques, claires et sans granulation. Leurs noyaux sont bien structurés, assez volumineux, parfois gonflés et clairs, comme oedémateux, et présentent un gros nucléole. On observe par endroits une certaine anisocaryocytose Quelques aspects terminaux de division confirment l'impression de prolifération diffuse des cellules. Enfin, quelques images d'incisure et même de fissuration dans les noyaux peuvent évoquer des amitoses, ou divisions acinétiques directes. Ces fragments peuvent donc être assimilés à des nodules adénomateux, dans le cadre histopathologique d'une hyperplasie adénomateuse".

Quant à préciser la nature des cellules, on se heurte à de grosses difficultés d'interprétation : elles sont entièrement dégranulées, chromophobes, ce qui s'oppose à leur aspect nucléaire évocateur d'une certaine activité. Diverses colorations n'apportent pas de données absolument précises.

Il s'agit bien d'un adénome prolactino-sécrétant qui présente des cellules où une coloration signalétique éprouvée ne peut déceler aucune granulation ressemblant à celle que donne

la prolactine, ni aucun autre élément granulaire protéique simple, ce qui confirme le caractère monomorphe du processus adé-

D'autres colorations peuvent apprécier les capacités fonctionnelles des cellules adénomateuses, et en particulier pour déceler une activité élaboratrice d'hormone protéique par la mise en évidence d'un ergatoplasme et des sites d'A.R.N. En fait l'ergatoplasme apparait diffus, réduit, son activité étant très modérée.

La caractérisation sécrétoire de la profifération adénomateuse est donc irréalisable du point de vue histologique, l'activité endocrine s'exprimant mieux par la clinique et la biologie que par la cytologie. On peut cependant conclure, avec les données actuelles obtenues par différents auteurs, l'aspect histologique de ces cellules normales qui sécrètent la prolactine. Il est possible que l'activité glandulaire soit réduite pour chaque cellule, mais l'effet de masse la met en évidence. Les autres catégories cellulaires sont absentes, d'où un discret hypopituitarisme. Il n'est pas impossible que ce soit la prolifération adénomateuse qui ait englobé, puis étouffé, ou débauché, les autres variétés cellulaires, entrainant ainsi un certain degré de dédifférenciation.
Ainsi, alors qu'on pensait que dans le syndrome aménorrhée-galactorrhée un adénome êta-hypophysaire était en cause, les caractères histologiques de la cellule adénomateuse sécrétant la prolactine diffèrent de ceux de la cellule êta normale, ce qui limite la portée du diagnostic cytologique.

V. Physiopathogénie .

Dans les conditions normales, c'est-à-dire dans le post-partum, le déclenchement de la lactation a été bien précisé depuis les travaux de STRICKER et GRUETER (Strasbourg I928) ; par la suite le test d'identification et de dosage de la prolactine sur la glande du jabot de pigeon, par RIDDLE ont permis de donner aux constatations une valeur objective des plus précieuses.

Le rôle de la prolactine hypophysaire n'est plus discuté dans l'apparition de la sécrétion lactée, et expérimentalement LYONS a constaté à la suite d'injections locales, intracanaliculaires, que la prolactine provoquait une hypertrophie sécrétrice des alvéoles. Mais d'autres hormones entrent manifestement en jeu, plus ou moins indirectement, tels les corticoïdes, l'ACTH. NELSON avait établi le schéma suivant pour le déclenchement de la sécrétion lactée :

blocage pendant la grossesse de la sécrétion de prolactine hypophysaire par les oestrogènes ; en clinique, on sait que les doses élevées d'oestrogènes ou d'androgènes inhibent une lactation en cours, ou s'opposent à son apparition. Mais le contenu de prolactine de l'hypophyse n'est modifié ni par la ges-

tation, ni par les oestrogènes ; parfois même cette teneur hypophysaire en prolactine est augmenté par ces deux facteurs. Enfin, le taux sanguin en prolactine se modifie parallèlement au contenu hypophysaire. Au moment du déclenchement de la sécrétion lactée, la prolactine hypophysaire augmente. En fait le mécanisme doit être plus complexe que celui proposé par NELSON. Aussi MEITES et TURNER ont-ils pensé que la progestérone intervenait en inhibant l'action des oestrogènes sur la prolactine, qu'il fallait que se produisent des taux critiques en folliculine-progestérone, une action directe de ces taux sur la prolactine, et une sensibilité du tissu mammaire à cette dernière hormone.

On a établi avec certitude que l'anté-hypophyse était indispensable tant pour le déclenchement que pour l'entretien de la galactopoièse. L'hypophysectomie stoppe la sécrétion lactée, l'injection d'extraits hypophysaires permet son entretien ou l'augmente.

On s'est demandé si les hormones responsables du déclenchement de la galactopoièse étaient les mêmes que celles qui assurent sa permanence. SELYE a montré que la mise en circulation de la prolactine nécessaire à l'entretien de la lactation est sous contrôle neural ; le reflexe dû aux stimuli de succion est à l'origine de la libération de la prolactine à partir de l'hypophyse. Mais à côté de la prolactine, il semble qu'interviennent également l'hormone somatotrope, l'A.C.T.H. et la thyréostimuline : des expériences sur l'animal, des essais cliniques chez la femme, permettent de retenir

l'action galactopoiétique de la somatotrophine hypophysaire et de l'A.C.T.H.

Actuellement, la physiologie de la lactation normale va venir éclairer le mécanisme des galactorrhées non puerpérales et par là celui du syndrome aménorrhée-galactorrhée d'ARGONZ-DEL CASTILLO.

Les seins sont immaturés chez la femme jusqu'à la puberté ; ils le demeurent toute la vie chez l'homme.
Chez la femme, le développement mammaire débute sous l'action de la sécrétion d'oestrogènes, qui stimulent la croissance du stroma et du système canalaire, et le dépôt de graisse périglandulaire. Une dernière phase de la croissance mammaire se situe au cours de la grossesse. A la fin de celle-ci, la glande est adaptée à la production de lait, sous la double action des oestrogènes et de la progestérone que le placenta sécrète en abondance.

Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la glande hypophysaire subit un remaniement au cours duquel les cellules sécrétrices de prolactine (cellules êta) apparaissent. La prolactine demeurant à l'intérieur des cellules, n'exerce aucune action excitatrice sur la glande mammaire avant l'accouchement. Tout au plus, la sécrétion mammaire comporte quelques millilitres de colostrum. On explique cette absence de sécrétion lactée avant l'accouchement par une action inhibitrice des oestrogènes et de la progestérone sur la libération hypophysaire de L.T.H. Mais dès l'accouchement, les sécrétions hormonales par le placenta disparaissent, ce qui lève l'inhibition et permet par l'adénohypophyse une abondante sécrétion

en L.T.H.

Une glande mammaire complètement développée va donc connaitre une activité sécrétoire sous l'effet de L.T.H. qui serait sans action sur un sein non arrivé à un certain développement. Faute de succion du mammelon, la sécrétion de L.T.H. se tarit en huit à quinze jours. Car la succion entretient par transmission nerveuse de L.T.H. une sécrétion lactée qui peut persister pendant des mois. Or, cette sécrétion de L.T.H. inhibe le cycle menstruel au cours des premiers mois de la lactation, sans qu'on ait pu encore élucider ce mécanisme. Car la sécrétion urinaire de F.S.H. est normale, voire élevée chez les nourrices ; on a donc invoqué une possible action directe de L.T.H. sur le follicule.

Tout de suite après l'accouchement, au début du post-partum, l'hypophyse présente de très nombreuses cellules êta, qui prédominent dans la glande. Les grains de sécrétion sont accumulés à la périphérie d'un cytoplasme volumineux. La charge en grains varie en fonction de la tétée, comme les observations expérimentales chez la Ratte ont permis de l'établir. C'est ainsi qu'au bout de dix heures de séparation avec sa portée, une Ratte présentera au niveau de l'hypophyse une charge granulaire extrême. Une demi-heure après reprise de la tétée, l'antéhypophyse a déjà excrété 95 pour 100 de sa charge en prolactine ; sans modifier leur morphologie, les cellules êta ont alors subi une dégranulation massive. Il y a donc excrétion induite par la tétée, ce qui a été suivi au microscope électronique. On peut donc parler d'un syndrome galactor-

rhée-aménorrhée normal, physiologique, qui se situe dans le post-partum. Mais ce même syndrome peut apparaitre, nous venons de le voir, en dehors de l'accouchement, et qui le plus souvent est provoqué par un adénome êta-hypophysaire, de développement intra-sellaire, réalisant le tableau clinique de l'adénome chromophobe : signes ophtalmologiques, déformations radiologiques de la selle turcique.

Mais lorsque cet adénome êta manque, on est bien forcé de rechercher pour la réalisation du syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO un autre mécanisme physiopathogénique. On a alors invoqué un trouble du contrôle hypothalamique de la libération de L.T.H., l'excitation d'un centre stimulateur, ou encore une lésion d'un centre inhibiteur, par exemple une lésion organique proche de l'hypothalamus : tumeur de la tige pituitaire, mischotomies pour cancer du sein, méningiome du tubercule de la selle dont EBEL en 1956 a fait le point de départ de sa thèse, soutenue à Strasbourg, et surtout craniopharyngiome sus-sellaire, dont GUINET d'une part, LINQUETTE d'autre part, ont rapporté des cas.

Envisageant l'étiologie iatrogène du syndrome, nous avons montré qu'une action pharmacodynamique pouvait s'exercer sur l'hypothalamus, lors de traitements par réserpine, chlorpromazine, qui stimulent la sécrétion de L.T.H. tout en déprimant la sécrétion de F.S.H. et de I.C.S.H., comme l'ont montré PASTEELS, TUCHMANN-DUPLESSIS.

D'autres hypersécrétions prolactiniques sont difficiles à ex-

pliquer, dans le syndrome de CHIARI FROMMEL et dans l'acromégalie. Le premier survient à la suite d'un accouchement, et comporte la tétralogie galactorrhée, aménorrhée, atrophie utéro-ovarienne, situation dans le post-partum ; il serait favorisé par un certain terrain de dénutrition, de multiparité, de troubles psychiques, avec hypo-oestrogénie importante. Ce syndrome s'apparente donc beaucoup au syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO, et même son apparition dans le post-partum ne suffit pas à l'en distinguer profondément, puisque ce dernier peut lui aussi se révéler à la suite d'un accouchement, dont les conditions cliniques favorisent l'émergence clinique d'un adénome êta-hypophysaire jusque là muet.

Dans l'acromégalie, où l'aménorrhée est habituelle, la galactorrhée est bien moins fréquente, au moins de façon nettement apparente. Car la pression des mamelons la révélerait bien plus fréquemment qu'il n'est classiquement admis, selon les observations de LINQUETTE. Pour l'expliquer, on a invoqué une sécrétion commune par la cellule alpha, d'hormone de croissance et de L.T.H. deux hormones chimiquement voisines ; on a également pensé à une activité prolactinique de la molécule de l'hormone somatotrope, enfin à un adénome de nature cellulaire mixte, à la fois alpha et êta, provenant d'un débauchage cellulaire.

Dans le cas d'un adénome hypophysaire prolactinique constaté, des études cyto-histochimiques ont permis d'intéressantes constatations, que l'on pourrait transposer aux autres formes étiologiques du syndrome, soit que l'adénome soit inap-

parent, soit encore que ses conséquences soient réalisées en son absence, par des voies plus fonctionnelles qu'organiques, le résultat commun étant une hypersécrétion de prolactine. L'équipe de M. LAMOTTE, avec HOUDART, PASTEELS, PERRAULT, CAUCHE, et SEGRESTAA a pu réaliser à propos d'une observation personnelle de syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO par adénome êta-hypophysaire, les méthodes de colorations électives, l'histochimie, la microscopie électronique. Ils ont ainsi pu préciser les différences cytologiques au-delà de l'ordination élémentaire en cellules éosinophiles, basophiles, chromophobes. Car chaque type cellulaire doit possèder son type de sécrétion. Les polypeptides hormonaux se présentent dans les cellules sous la forme de granulations ayant des affinités tinctoriales définies :

cellules alpha, productrices d'hormone de croissance HGR ;

cellules êta, productrices de prolactine LTH ;

cellules E, productrices d'hormone hypophysaire ACTH.

Ces trois premiers typesccellulaires, cellules à granulations protéiques simples, ne réagissent pas à la coloration PAS de MAC MANUS : ce sont donc des cellules PAS négatives, correspondant à l'ancien groupe dit des acidophiles.

Les cellules beta sont productrices de FSH,

les cellules gamma sont productrices d'hormone lutéotrope, LH ou ICSH ;

Les cellules delta sont productrices de thyréostimuline TSH ; elles portent des granulations glycoprotéiques PAS-positives. On les a longtemps appelés basophiles, ou encore elles ont

VI. Traitement .

Il est évident que l'attitude thérapeutique va dépendre de l'étiologie trouvée au syndrome aménorrhée-galactorrhée lors des examens cliniques, biologiques, radiologiques, voire anatomopathologiques. La notion d'une origine médicamenteuse pose le problème le plus simple ; il suffira de supprimer le traitement responsable pour voir progressivement disparaître les symptômes.

On pouvait penser que lorsqu'un adénome êta-hypophysaire responsable de la sécrétion anormale de prolactine est découvert, son ablation devra entrainer la régression puis la suppression des phénomènes galactorrhée-aménorrhée. Mais dans la réalité des faits, il ne semble pas que ce soit toujours le cas.

Cependant devant l'apparition de signes ophtalmologiques et radiologiques qui dénoncent l'adénome êta-hypophysaire et qui sont superposables à ceux par lesquels se manifeste l'adénome chromophobe, l'intervention neuro-chirurgicale s'impose formellement, afin de sauver le chiasma. C'est ce qui a été réalisé dans l'observation de M. LAMOTTE et collaborateurs ; les suites opératoires ont été simples, mais la galac-

torrhée a persisté, toutefois moins abondante ; au quinzième jour l'activité prolactinique du sérum restait importante ; mais surtout ni le champ visuel ni le fond d'oeil n'ont été modifiés. On peut se demander pourquoi le syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO est parfaitement réversible lorsqu'il est provoqué par une substance médicamenteuse à effet central, alors qu'il semble si difficile à surmonter lorsqu'un adénome éta-hypophysaire est en cause, et que son ablation chirurgicale a été effectuée. On arrive alors à se demander si malgré tout il s'agit bien d'une seule et même perturbation neuro-hormonale.

Tous les essais de traitement hormonal ont toujours échoué ; c'est également ce qui a eu lieu chez une malade de R. A. GUERIN, atteinte d'un syndrome aménorrhée-galacto[illegible] survenu après un accouchement à l'âge de 20 ans, et se prolongeant depuis 16 mois. Il s'agissait donc ici d'un syndrome de CHIARI-FROMMEL, qui se montra rebelle au traitement hormonal. C'est alors que R. A. GUERIN procéda à une irradiation hypothalamo-hypophysaire par télécobalthérapie. Il obtint ainsi la guérison, avec des cycles menstruels réguliers pendant près d'un an ; puis survint une nouvelle grossesse terminée par un accouchement normal.

P. LAMBUSIER, de Toulouse, partant des études de DELAY, de COIRAULT sur la centrophénoxine, l'ester diméthyl-amino-éthylique de l'acide acétique ANP 235, a procédé à des essais thérapeutiques concernant quelques syndromes hypothalamo-

hypophysaires, diabètes post-médicamenteux, diabètes post-traumatiques, mais aussi galactorrhées non puerpérales.
La centrophénoxine possède une action diencéphalique et a été d'abord largement étudiée dans les comas, les hémiplégies, les affections neurovégétatives, ou psychiatriques. LAMBUSIER a été des premiers à l'explorer du point de vue de son action sur la sphère hormonale. On sait maintenant que l'ANP 235 exerce ses effets sur les syndromes d'origine thalamo-hypophysaire, entre autres sur les galactorrhées de déréglement hypothalamique, en débutant par la voie intra-veineuse. LAMBUSIER pensait que le traitement était justifié dans cette indication si l'on admet que les altérations portent à la fois sur l'hypophyse antérieure et sur l'hypophyse postérieure, et que l'hypophyse n'est qu'une glande sécrétoire commandée par l'hypothalamus. Cet auteur distingue dans ses huit cas, quatre syndromes galactorrhée-aménorrhée survenant à la suite d'un traitement réserpinique, donc iatrogènes, et quatre syndromes d'ARGONZ-DEL CASTILLO ; nous avons vu qu'actuellement, on n'envisage que des classifications étiologiques à l'intérieur du groupe du syndrome d'ARGONZ- DEL CASTILLO. Ce que LAMBUSIER appelle ainsi ne relève, semble-t-il, que de la seule étiologie tumorale, l'adénome êta-hypophysaire. Mais ces observations remontent à 1964 et des acquisitions nouvelles, nous l'avons vu, ont quelque peu modifié le problème.
Chez ses huit malades, l'auteur toulousain note une certaine oligoménorrhée, une galactorrhée importante, mais en dehors de

l'accouchement et du post-partum, donc en dehors du syndrome de CHIARI-FROMMEL. Dans ces huit cas, il a été procédé à un bilan complet comprenant l'examen du fond d'oeil, du champ visuel, de la selle turcique ; un éléctro-encéphalogramme qui chaque fois, s'est avéré normal. La biopsie endométriale seule a montré une certaine hypoplasie.

Le schéma thérapeutique consiste en une injection intra-veineuse quotidienne de 250 mg de centrophénoxine pendant huit jours, suivie d'une prise journalière par voie buccale de 300 mg du produit. La galactorrhée a cessé dans un délai variant entre cinq et vingt jours. Chez toutes les malades, le taux des FSH, normal au départ, s'est abaissé de 30 %. La galactorrhée diminue progressivement, pour disparaitre complétement. Lors d'examens de contrôle à distance, on peut établir que cette disparition est définitive. Lorsque la menstruation était normale, le traitement ne l'a nullement modifiée. On remarquera simplement que le traitement doit être nettement plus prolongé en cas de syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO, c'est-à-dire de l'association aménorrhée-galactorrhée, que lorsqu'il s'agit d'une galactorrhée isolée, en particulier lorsqu'elle a été induite par un traitement à la réserpine.

Il a été possible, expérimentalement, de localiser l'action de la centrophénoxine au niveau des noyaux para-ventriculaires et supra-optiques. Les grains Gomori-positifs diminuent et expérimentalement à des doses léthales les trainées Gomoripositives extra-cellulaires sont inexistantes, la post-hypophyse est vide sécrétion.

VII. Conclusions .

I. La lactation physiologique survenant dès l'accouchement, est sous la dépendance d'un mécanisme hormonal complexe, qui à la fois suscite la sécrétion de la prolactine hypophysaire, et lève les influences inhibitrices exercées pendant la grossesse par les conditions gravidiques et placentaires présentes. Dans le post-partum, le syndrome aménorrhée-galactorrhée répond donc à des fonctions normales. Si toutefois il se prolonge excessivement, un état pathologique est réalisé, dit syndrome de CHIARI-FROMMEL.

II. Mais il est également possible de voir apparaitre un syndrome associant l'aménorrhée et la galactorrhée en dehors de tout accouchement ; on parlera alors de syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO, qui peut être réalisé à la suite de conditions pathologiques, lésionnelles, ou de conditions fonctionnelles, psychogènes, et surtout iatrogènes.

III. La cause la plus fréquente dans l'apparition du syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO est certainement la constitution d'un adénome êta-hypophysaire, prolactinique. Toutefois, si la

clinique et la biologie permettent de retenir une telle étiologie, l'histochimie et la cytologie sont encore impuissantes à définir les anomalies cellulaires en cause.

IV. Parmi les causes médicamenteuses du syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO, il faut citer surtout des substances psychotropes, réserpine, chlorpromazine, IMAO, agissant sans doute sur un terrain fragilisé par la maladie causale qu'il s'agit de traiter. Il est possible que des formes spontanées, idiopathiques, du syndrome, existent également, mais elles sont rares, et peut-être s'agit-il, simplement, d'adénomes prolactiniques méconnus, de trop faibles dimensions.

V. Les différentes formes étiologiques du syndrome d'ARGONZ-DEL CASTILLO sont également diversifiées sur le plan thérapeutique. La découverte d'un adénome hypophysaire implique son traitement neuro-chirurgical pour sauver le chiasma optique, mais l'ablation de la tumeur n'entraine pas ipso facto l'arrêt de la galactorrhée et de l'aménorrhée. Par contre, les formes iatrogènes se montrent parfaitement réversibles, à l'arrêt du traitement responsable. Des succès semblent avoir été obtenus par la télécobalthérapie diencéphalo-hypophysaire, par une cure de centrophénoxine, d'abord par voie veineuse, ensuite, par voie buccale.

Bibliographie .

AHUMADA J.G.
Del CASTILLO
Amenorrea y galactorrea
Bol.Soc.Obst.Ginec.I932 II p.64-66

ARGONZ J.
DEL CASTILLO E.B.
A syndrome characterized by estrogenic insuffi-ciency, galacorrhea and decreased urinary gonadotropin
Journ.Clin.Endocrinol.janv I953 I3 p.79-87

BOURG R.
MARTIN P.
Adénome chromophobe de l'hypophyse et aménorrhée
Action nocive d'une implantation de I00 mg de distilbène
Soc.Endocrinol.23 mars I949

BRET A.J.
SENEZE J.
Aménorrhées coïncidant avec une altération radiologique de la selle turcique ou du crâne
Presse Méd. 23 janv I952 60 p.99-I02

BRET A.J.
SENEZE J.
Physiologie de la lactation
Presse Méd. I0 oct I956 64 p.I645-I647

BRICAIRE H.
MOREAU L.
ELISSADE B.
BOUVIER J.M.
Syndrome aménorrhée galactorrhée en rapport avec un adénome chromophobe de l'hypophyse
Ann.Endocrinol.I958 I9 p.7I9-724

CAHEN G.
SALOMON Y.
MILLET D.
SRAER Cl.
GORINS A.
NETTER A.
Galactorrhée par sulpiride
Presse Méd. I août I970 78 p.I545

CANFIELD C.J.
BATES R.W.
Non puerperal galactorrhea
New Engl.Journ.Med. 2I oct I965 273 p.897-902

CHAPPAZ G.
BERTRAND P.
FREAL C.
A propos du syndrome d'aménorrhée galactorrhée
Gynécologie Pratique I963 I4 p.45-54

CHIMENES H. Syndrome aménorrhée galactorrhée par sulpiride
Presse Méd. IO oct I970 78 p.I844

DECOURT J.
MICHARD J.P.
LOUCHART J. Les aménorrhées hypothalamiques
Presse Méd. I déc I954 62 p.I66I-I664

DOWLING J.T. Non puerperal galacorrhea
Arch.Int.Med. juin I96I I07 p.885-893

DURLACH J. L'action mammotrope de la réserpine
Presse Méd. I957 65 p.2060-2063

FORBES A.P.
HENNEMAN P.H.
GRISWALD G.G.
ALBRIGHT F. A syndrome distinct of acromegaly, characterized by spontaneous lactatation, amenorrhea and low FSH excretion
Journ.Clin.Endocrinol.I95I II p.749-758

FORBES A.P. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH, comparison with acromegaly and normal lactation
Journ.Clin.Endocrinol.mars I954 I4 p.265-27I

FRIEDMAN S.
GOLDFIEN A. Amenorrhea and galactorrhea following oral contraceptive therapy
Journ.Am.Med.Assoc. 8 déc I969 2I0 p.I888-I89I

GILBERT DREYFUS
ZARA M.
ARTHAUD M.
CHAPPON C.
HONIGMAN P. Syndrome aménorrhée, galactorrhée, diabète sucré par tumeur hypophysaire ; ses rapports avec le syndrome d'ARGONZ
Semaine des Hôp.Paris I960 36 p.I597-I600

GILBERT DREYFUS
SEBAOUN J. Réflexions sur le syndrome aménorrhée-galactorrhée
Revue Fr.Endocrin.Clin.I964 5 p.34I-345

GREGG W.I. Galactorrhea after contraceptive hormones
New Engl.Journ.Méd. 23 juin I966 274 p.I432-I400

GUERIN R.A. Guerison d'un syndrome aménorrhée galactorrhée après télécobalthérapie diencéphalo-hypophysaire
Journ.Radiol. I965 46 p.308-3I0

GUINET P.
PUTELAT R.
TOMMASI M.
DESCOURS C.
FRANCHEY G. Un cas de craniopharyngiome avec galactorrhée et aménorrhée
Ann.Endocrinol. I96I 22 p.385-389

HOUDART R.
BRICAIRE H.
MOREAU L.
Adénome chromophobe de l'hypophyse avec syndrome aménorrhée galactorrhée
Neurochirurgie Paris 1958 5 p.336-342

KLEIN J.J.
SEGAL R.L.
WARNER R.R.P.
Imipramine et galactorrhée
New Engl.Journ.Med. 3 sept 1964 271 p.510-512

KLOTZ H.P.
AVRIL J.
ROGE
Aménorrhée avec galactorrhée et taux très abaissé des gonadostimulines urinaires. Nouveau syndrome hypophysaire récemment individualisé
Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 17 avril 1953 69 p.372-374

KLOTZ H.P.
CHIMENES H.
DROSDOWSKY M.
A propos du syndrome galactorrhée-aménorrhée survenant en dehors de tout accouchement (syndrome d'ARGONZ-DEL-CASTILLO, ou FORBES-ALBRIGHT)
Sem.Hôp.Paris 1960 36 p.2697-2700

LAMBUSIER P.
Action de la centrophenoxine sur quelques syndromes hypothalamo-hypophysaires
Presse Méd. 16 mai 1964 72 p.1423-1424

LAMOTTE M.
Le syndrome "aménorrhée-galactorrhée"
Presse Méd. 20 avril 1966 74 p.1019

LAMOTTE M.
HOUDART R.
PASTEELS J.
PERRAULT M.A.
CAUCHE R.
SEGRESTAA J.M.
Adénome hypophysaire prolactinique
Presse Méd. 20 avril 1966 74 p. 1025-1030

LANGERON L.
BARBRY A.
Les galactorrhées. A propos de quatre observations
Soc.Endocrinol. 24 nov 1955
Soc.Méd.Lille I fév 1956

LEVITT J.I.
Spironolactone therapy, and amenorrhea
Journ.Am.Med.Assoc. 23 mars 1970 211 p.2014-2015

LINQUETTE M.
LAINE E.
GAUTIER P.
FOSSATI P.
MAY J.P.
Le syndrome galactorrhée-aménorrhée au cours des tumeurs hypophysaires
Ann.Endocrinol.1961 22 p.817-821
Revue Fr.Endocrinol.Clin.1961 2 p.229-242

LINQUETTE M.
FOSSATI P.
MAY J.P.
GASNAULT J.P.
Les syndromes aménorrhée-galactorrhée
Actualités Endocrinol. I964 5° série p. 63
Expans.Scientif. éd.

LINQUETTE M.
LAINE E.
FOSSATI P.
DUPONT J.
GASNAULT J.P.
MAY J.P.
Les syndromes aménorrhée-galactorrhée par lésions sus-hypophysaires
Revue Fr.Endocrinol.clin.I965 6 p.39-56

LINQUETTE M.
HERLANT M.
LAINE E.
FOSSATI P.
DUPONT LECOMPTE J.
Adénome à prolactine chez une jeune fille dont la mère était porteuse d'un adénome hypophysaire avec aménorrhée galactorrhée
Soc.Endocrinol. I5 juin I967

NYIRJESY I.
Galactorrhea without amenorrhea
Obst.Gyn.juill I968 32 p.52-57

PY O.
MATHIEU P.
Galactorrhée et troubles du cycle menstruel au cours de traitements neuroleptiques
Presse Méd. 23 avril I960 68 p.765-766

ROSEN S.W.
GAHRES E.E.
Non puerperal galactorrhea and the contraceptive pill
Obst.Gyn.mai I967 29 p.730-73I

SCHACHNER S.H.
Galactorrhea after contraceptive hormones
New Engl.Journ.Med. I7 nov I966 275 p.II38-II40

SUDRE Y.
GIRAUD J.R.
GIL R.
Syndrome aménorrhée-galactorrhée d'ARGONZ-DEL-CASTILLO associé à un syndrome polyuro-dipsique. Etiologie fonctionnelle probable
Soc.Méd.Hôp.Poitiers I9 juin I968

THOYER-ROZAT J.
DOUMIC J.
A propos de deux cas d'aménorrhée hypothalamique prolongée guérie par l'A.C.T.H.
Soc.Gyn.Obst.Paris 4 juill I955

UHRY P.
COHEN A.
BENHAMOU R.
Syndrome aménorrhée galactorrhée (syndrome d'ARGONZ-DEL-CASTILLO). Association avec un diabète. Origine émotive possible
Le diabète I960 7 p.209-2I3

WIDER J.A.
ROSS G.T.
Familial galactorrhéa in three sisters with oligo-ovulation
Journ.Am.Med.Association 4 août I969 209 p.669-67I

WINNIK M.H.Z.
TENNEBAUM L.
Apparition de galactorrhée au cours du traitement par le Largactil
Presse Méd. 6 août I955 63 p.I092

Table des Matières .

pages

I. Introduction..... I

II. Historique..... 5

III. Clinique..... IO

IV. Etiologie..... I8

V. Physiopathogénie..... 30

VI. Traitement..... 38

VII. Conclusions..... 42

Bibliographie..... 44